

69号(通巻2113号) 1996年8月31日発行(毎週土曜日発行) 昭和21年7月27日第3種郵便物認可 (ISSN 0039-2359 CODEN:IGAYAY)

週刊

医学のあゆみ

'96/
8/31

VOL.178 NO.9

Journal of Clinical and Experimental Medicine (IGAKU NO AYUMI)

第5土曜特集

禁帯出

エーザイ物産研究所

96.8.30

図書室

炎症性腸疾患の最新動向



医歯薬出版株式会社

潰瘍性大腸炎の診断と内科治療の現状

棟方昭博 福田真作

●潰瘍性大腸炎の診断は積極診断と除外診断の統合によってなされる。薬物治療はSASP(サラゾピリン)とステロイド剤を中心に行われる。

キーワード：潰瘍性大腸炎、診断、治療

1973年、厚生省が潰瘍性大腸炎を特定疾患(難病)に指定し、調査研究班を発足させて以来、現在までの二十有余年にわたり本症の研究の発展はもちろんのこと一般医家への本症の啓蒙が進み、専門医のみの扱う特殊な疾患ではなくなりつつある。免疫学的追究が進み、本症での免疫現象が発生病理に大きな役割を果たしていることがわかってきたが、その真の病因はいまだ不明である。診断面では研究班の診断基準案が本症の診断レベルの向上に果たした役割は大きい。

その後、逐次改訂が加えられてきたが、本稿では現在の診断基準を中心に紹介する。また、治療に関しては最近新しい治療法がつつつと開発されつつあるが、現在の保険診療システムで使用可能な薬剤による内科治療を中心に述べる。

■診断の進め方

1. 診断の要点

本症の診断は積極診断と除外診断よりなる。診断のための特異的所見がないため、本症の特徴的所見を把握することよりなる積極診断は、病歴、一般検査、X線、内視鏡および生検所見より総合的になされる。一方では本症に類似した症状、所見を呈する疾患の除外も診断でのウエイトが大きい。

診断の入口は病歴聴取である。“主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成するびまん性非特異性炎症”と定義され、直腸病変が必発ゆえ

血便の鑑別が重要である。除外診断では血便をきたす疾患を中心に行われる(図1)。細菌学的・寄生虫学的検査が除外診断で果たす役割が大きい。ついで積極診断のための大腸内視鏡検査により炎症の存在部位や特徴的所見の把握をする。そのさいの生検も診断上も有用である¹⁾。注腸X線検査は病変の把握はもちろん病態分類を行うさいに参考となる。病変範囲の広がりによって治療法の選択が行われる。

以下に、厚生省特定疾患難治性腸管障害調査研究班(武藤班)での1994年の診断の手順、診断基準を示す²⁾。

2. 診断の手順

慢性の粘液、血便などがあり、本症が疑われるときには、放射線照射歴、抗生剤服用歴、海外渡航歴などを聴取するとともに、細菌学的・寄生虫学的検査を行って感染性腸炎を除外する。つぎに直腸あるいはS字結腸内視鏡検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。このさい生検を併

サイドメモ

メサラジン (mesalazine)

サラゾピリンは腸内細菌により5-アミノサルチル酸(5-ASA, 一般名:メサラジン)とスルファピリジン(SP)に分解され、5-ASAが有効成分でSPは副作用の主原因である。そこで、SPを含有しない5-ASA製剤が数種類開発された。5-ASAは、ヨーロッパではmesalazine、アメリカではmesalamineと称されているが、5-ASAそのものを経口投与すると小腸上部でほとんど吸収され、標的臓器の回腸や大腸に達しないため、標的に達するようなDDSが工夫されている。厚生省の希少疾病用医薬品の指定を受けて臨床試験が行われたペンタサはエチルセルロース膜でコーティングし、徐放化した5-ASAであり、製剤設計上から大腸の炎症性の疾患のみならず回腸のCrohn病にも有効性が期待される。

Diagnosis and medical treatment of ulcerative colitis
Akihiro MUNAKATA and Shinsaku FUKUDA: 弘前大学
医学部第一内科学教室

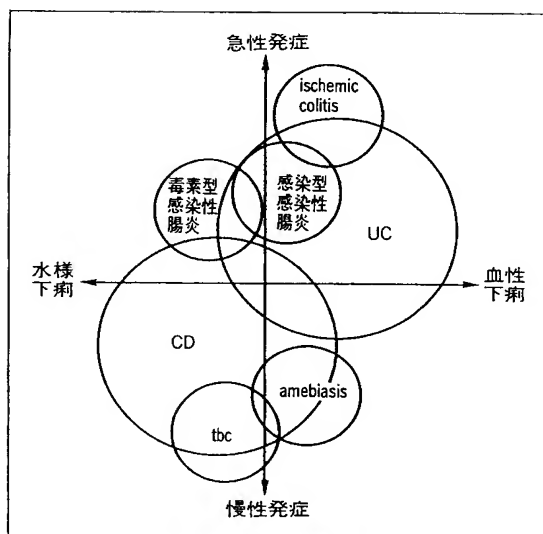


図1 大腸炎症性疾患の発症形式

用する。これだけの検査で多くは診断が可能であるが、必要に応じて注腸造影や、結腸内視鏡検査などを行って腸病変の性状や程度、罹患範囲などを検査し、同時に他の疾患を除外する。

3. 診断基準

下記①のほか、②のうちの1項目、および③を満たし、下記の疾患が除外できれば確診となる。

① 臨床症状……持続性または反復性の粘液、血便または既往がある。

② 内視鏡検査、注腸造影

・内視鏡検査：i) 粘膜はびまん性に侵され、血管透見像は消失し粗造または細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性（接触出血）を伴い、粘血膿性の分泌物を付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍、あるいは偽ポリポージスを認める。

・注腸造影：i) 粗造または細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポージスを認める。そのほか、ハウストラの消失が認められる。

③ 生検組織学的検査……主として粘膜固有層にびまん性に炎症性細胞浸潤があり、同時に杯細胞の減少または消失、びらん、陰窩膿瘍や腺の配列異常などが認められる。

④ 除外診断……③の検査が不十分、あるいは施行できなくとも、切除手術または剖検により肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば確診とする。

除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ赤痢、日本住血吸虫症、大腸結核、*Campylobacter* 腸炎などの感染性腸炎、および放射線照射性大腸炎、虚血性大腸炎、薬剤性大腸炎、Crohn病、腸型Behçet、リンパ濾胞増殖症などである。

■内科治療

最近、炎症性腸疾患の新しい治療法として白血球、リンパ球除去療法、抗CD4抗体や抗TNF- α 抗体などの臨床開発試験が進行中で、今後さらなる治療法の発展が期待されるが、現在臨床の場で活用できる薬剤はSASP（サラゾピリン）と副腎皮質ステロイドホルモン（SH）が相変わらず中心となっている。これら薬剤の投与法を1995年の班研究の治療指針改訂案よりまず紹介し、今春より使用可能となったメサラジンや難治例に対しての免疫抑制剤の現状について述べる。

1. 治療指針改訂案³⁾

① 治療原則……重症例やある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうえ、脱水、電解質異常（とくに低カリウム血症）、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。劇症型はきわめて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短時間の間に手術の要・不要を決定する。

② 薬物療法……薬物療法は主として重症度に応じて薬物の種類とその使用法を選択して行う。緩解導入後も再燃を予防するため維持治療を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や維持治療中に再燃を起こした場合には前回の活動期と同一の治療法が奏功しないことや、より重症化することが多いので、これらの点を参考にして治療法を考慮する。重症例、難治例は専門医に相談するのが望ましい。重症度ごとのフロートチャートは図2に示す。

2. メサラジンの臨床的意義

① ペンタサの臨床成績……ペンタサ（「サイドメモ」参照）の国内における臨床試験成績について簡単に述べると、軽・中等症の活動期潰瘍性大腸炎では5-ASAとして750～2,250 mgの投与量で70.3%（78/111）の改善率を示した⁴⁻⁶⁾。また、緩解期潰瘍性大腸炎に対するKaplan-Meier法による緩解維持率は6カ月後で76.7%、12カ月後で73.0%であった⁷⁾。

② 経口5-ASA製剤の安全性……経口5-

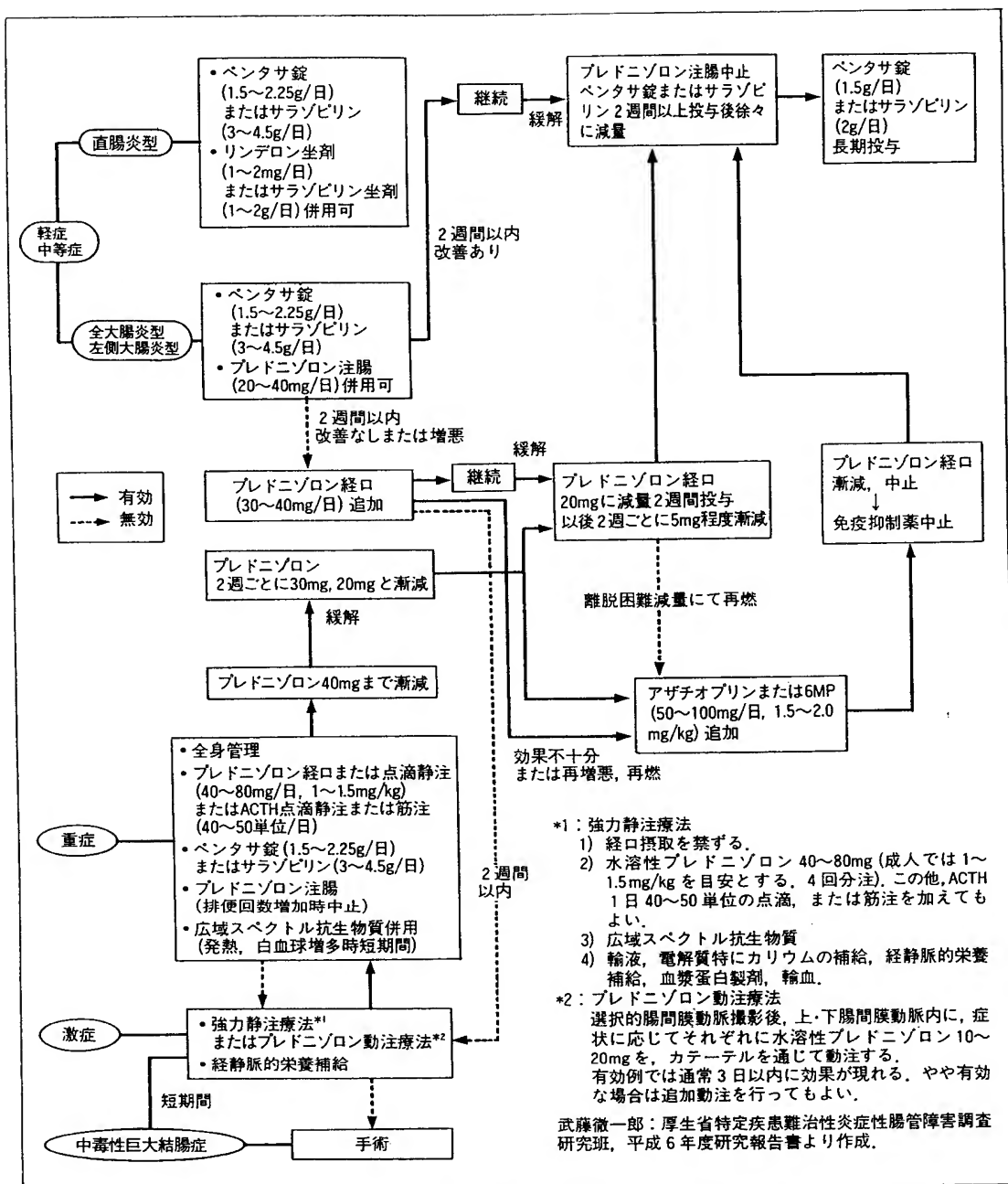


図2 潰瘍性大腸炎治療指針 (改訂案)

ASA 製剤の安全性については現在海外における使用状況から多くの情報が得られつつあるが、臨床使用されてから50年近く経過するSASPに比べるとその経験は少ないものである。国内においてはSASP (3g/day) とペンタサ (1.5g/day) を

比較するため二重盲検比較試験が実施され、その結果、安全性について両製剤間に有意な差が認められ、ペンタサの安全性が高いことが確認されている⁵⁾。

二重盲検比較試験における副作用の発現率はペ

表1 ペンタサと SASP の副作用

副作用	ペンタサ	SASP
発現率	12% (6/52)	28% (16/57)
発疹・皮疹	1	5
発熱		1
掻痒(感)		1
粘液便	1	
腹痛	1	1
食欲不振	1	1
胃部不快感	1	
下痢	1	1
口内炎		1
嘔気	1	4
胸やけ		1
空腹時痛		1
GOT, GPT 異常	3	2
頭痛	1	4
リンパ節腫脹		1
高アミラーゼ血症		1
倦怠(感)		1
気分不良		1
顔色不良		1

ンタサで12% (6/52), SASPで28% (16/57) であり(表1), 海外で同用量で行われた Mesasal と SASP の多施設二重盲検比較試験における副作用の発現率は Mesasal で14% (16/115), SASP で24% (25/105) であり⁸⁾, SASP に比べ経口 5-ASA 製剤の安全性が高いことが確認されている。

また, 国内で行われたペンタサのすべての臨床試験では 10.6% (22/208) の症例に副作用が発現し, その内訳は消化器症状, 肝機能検査値異常, 皮膚症状などで重篤な副作用はなく, いずれの症状も投与中止により消失した。また, SASP 不耐性症例 20 例に対しペンタサを投与した結果, 90% (18/20) は副作用がなく使用可能であり, SASP 不耐性症例に対しても有用であることが示された⁹⁾。

ただし, SASP に比べ 5-ASA 製剤の副作用発現率は低いものの, 5-ASA に起因する副作用も発生する。とくに 5-ASA の構造上サリチル酸の骨格をもつため, サリチル酸系の薬物に過敏症状を呈する症例では 5-ASA でも同様な副作用を発現する可能性があり, 慎重な投与が必要になる。国内の SASP 不耐性試験において 1 例で 5-ASA の初回投与時に, SASP 投与時と同様の皮疹, 全身倦怠, 発熱がみられ, 5-ASA に起因する副作用が SASP 投与時にも発現していた可能性があり,

5-ASA が使用できない症例も存在する。

また, サリチル酸系薬物では活性代謝物のサリチル酸の血中濃度に依存して起こるサリチル酸中毒が問題となるが, 5-ASA はアスピリンなどとは異なり, その代謝物は薬理作用をもたない N-アセチルアミノサリチル酸となるため, サリチル酸としての中毒症状は生じない。

③ 5-ASA 製剤の位置づけ……IBD の内科治療の目標は緩解への早期導入と再燃防止の長期維持により quality of life (QOL) を高めることである。この目標に近づくために求められる治療薬は, 有効性もさることながら, とくに長期にわたる投薬の必要性から, 安全性も十分に考慮されるべきである。このような現状における 5-ASA 製剤の位置づけは, 現在 SASP が適応とされている症例に加えて副作用のため SASP が使用できなかった症例や回腸病変の Crohn 病などであり, SASP よりもさらに広範囲な症例への適応が可能であり, 5-ASA 製剤はその安全性, 有効性より SASP に変わる緩解導入, 再燃防止の第一選択薬としての使用が期待できる。とくに SASP で副作用の発現する症例でステロイド薬の減量あるいは離脱が困難であった症例には朗報となるであろう。

3. 難治例での免疫抑制剤

欧米では AZP, 6-MP の有効性がすでに報告されている。わが国ではこれまでまとまった成績がなかったが, 平成 4 年度の厚生省研究班(武藤班)の報告⁹⁾では免疫抑制剤使用例がアンケート調査により 77 例集計され, 検討されている。

① 適応症例……両剤ともおもに難治例での緩解導入とその維持や, 緩解しても SH 剤の漸減, 離脱が困難な症例に用いられている。武藤班での報告では AZP 投与例が 48 例, 6-MP 投与例が 29 例であり, 緩解導入とその維持を目的としたものは AZP で 38 例 (80%), 6-MP で 18 例 (62%) で, 他は当初より緩解維持を目的としていた。わが国での適応症例としては表 2 に示したように, 6-MP が AZP に比べ軽度の炎症が持続したり頻回に再燃をきたす例での緩解導入や, 最初から緩解維持を目的として使用されることが多い傾向がみられるほかは欧米とほぼ同様である。また, 投与例は発症 5 年以内のものが 2/3 であり, 全または左側大腸炎型で, 重症や中等症のものが大部分である。

表2 免疫抑制剤のUCでの適応症例

	AZP	6-MP	計
緩解導入とその維持が目的の場合			
難治性 UC	18(45)*	6(33)	24(41)
SH 剤 SASP に抵抗性	17(41)*	2(11)	19(32)
軽度炎症持続, 再燃頻回	5(12)	10(56)	15(25)
その他	1(2)	0(0)	1(2)
緩解維持が目的の場合			
SH 剤の漸減・離脱	9(90)	4(40)	13(65)
緩解維持効果を期待	1(10)	6(60)	7(35)

* : 両者に回答しているものがある。

例数(%)

② 投与量と効果……単独で使用されることは少なく、大部分はすでに SH 剤や SASP が投与されている症例で併用される。緩解導入にしる緩解維持にしる、欧米では両剤とも 50~100 mg/day の経口投与が多い。わが国でも AZP は同量であるが、6-MP は 30~50 mg/day を用いることが多い。大量では白血球減少などの副作用を伴いやすいので注意が必要である。また、痛風の治療薬である allopurinol (ザイロリックなど) は xanthine oxidase 阻害薬であり 6-MP 濃度を高めるので、やむをえず併用するさいには、すくなくとも 1/2 量に減量する必要がある。

欧米では難治例の 50~60% に有効であると報告されている。例数は少ないが、班研究の成績(表 3)でも、このような症例の緩解導入では AZP は 70% に、6-MP は 83% に有効であり、維持療法では AZP は 46% に、6-MP は 88% に有効であり、とくに 6-MP での成績は欧米を凌駕するものであった。なお、両剤とも効果発現までは平均 3 カ月がかかることを念頭に入れておく必要がある。

③ 副作用……両剤を投与するさいには悪性新生物、とくに悪性リンパ腫や奇形児出産の合併が危惧され、その使用を躊躇する見解もあるが、これまで多数の UC 症例での検討ではその危険性は確認されていない。副作用としては白血球減少、骨髓抑制、肺炎、感染症、脱毛などがあるが、通常量では合併率は低く、多いものでも 5% 前後である。

■おわりに

現在スタンダードと考えられている潰瘍性大腸炎の診断と内科治療の現状をおもに紹介した。診

表3 難治性 UC に対する免疫抑制剤の臨床的効果

	AZP	6-MP	計
緩解導入を目的とした場合			
緩解導入可能	16(42)	11(61)	27(48)
改善	11(28)	4(22)	15(27)
不変	4(11)	3(17)	7(13)
悪化	3(8)	0(0)	3(5)
判定不能	4(11)	0(0)	4(7)
緩解維持を目的とした場合			
緩解維持可能	12(46)	21(88)	33(66)
再燃	10(39)	3(12)	13(30)
その他	4(15)	0(0)	4(9)

例数(%)

断については病因の不明な状態が続く限りは今後は大きな変化はないと思われるが、治療法に関しては現在行われている開発研究の結果によっては飛躍的な発展も考えられると同時に期待している。

文献

- 1) Konuma, Y. et al.: A study of the histological criteria for ulcerative colitis: Retrospective evaluation of multiple colonic biopsies. *J. Gastroenterol.* 30: 189-194, 1995.
- 2) 樋渡信夫: 潰瘍性大腸炎診断基準改訂案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班, 平成 5 年度調査報告書. 1994, pp. 90-92.
- 3) 樋渡信夫: 潰瘍性大腸炎治療指針改訂案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班, 平成 6 年度調査報告書. 1995, pp. 76-78.
- 4) 棟方昭博・他: メサラジン経口放出調整剤 N-5 ASA の軽, 中等症潰瘍性大腸炎に対する臨床効果一多施設による至適用量設定試験. 薬理と治療. 22(Suppl.): s2509-s2530, 1994.
- 5) 棟方昭博・他: メサラジン経口放出調整剤 N-5 ASA の潰瘍性大腸炎に対する有用性の検討一サラゾスルファピリジンを対照とする二重盲検比較試験. 薬理と治療. 22(Suppl.): s2555-s2583, 1994.
- 6) 棟方昭博・他: メサラジン経口放出調整剤 N-5 ASA の潰瘍性大腸炎におけるサラゾスルファピリジン不耐性に対する有用性. 薬理と治療. 22(Suppl.): s2585-s2605, 1994.
- 7) 棟方昭博・他: メサラジン経口放出 N-5 ASA 製剤の緩解性大腸炎に対する長期投与試験. 薬理と治療. 22(Suppl.): s2607-s2624, 1994.
- 8) Rachmilewitz, D. et al.: Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis. *Br. Med. J.* 298: 82-86, 1989.
- 9) 棟方昭博・他: 潰瘍性大腸炎での免疫抑制剤投与例の検討. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班, 平成 4 年度報告書. 1993, pp. 94-97.

Diagnosis and Medical Treatment of Ulcerative Colitis

Akihiro Munakata and Shinsaku Fukuda

Hirosaki University, School of Medicine, The 1st Dept. of Internal Medicine

Journal of Clinical and Experimental Medicine

(IGAKU NO AYUMI) 178(9) 491-495 (1996)

Abstract

The diagnosis of ulcerative colitis is performed by a combination of active diagnosis and exclusive diagnosis. The medical treatment is carried out mainly with salazosulfapyridine (SASP, Salazopyrin[®]) and a steroidal drug.

*

Key words: Ulcerative colitis, Diagnosis, Treatment

Introduction

In 1973, The Ministry of Health and Welfare designated ulcerative colitis as a specified disease (intractable disease) and a Study Group of the disease was started. The progress of the study of this disease performed for over 20 years up to date made the disease public not only in specialized doctors but also in community doctors. Immunological investigations of the disease elucidated that the immunological features of the disease play an important role in the developmental pathology. However, definite causal factor of the disease is still unclear. A tentative guideline for the diagnostic criteria of the disease developed by the Study Group served a major role in the improvement of the diagnostic level.

The guideline has been sequentially revised and the present study mainly introduces the present diagnostic criteria of the disease. In addition, new therapeutic approaches of the disease have been developed step by step and medical internal therapy of the disease applicable by the present health insurance therapeutic system will be mainly introduced.

■ Diagnostic Process

1. Main point in the diagnosis

The diagnosis of the disease is composed of active diagnosis and exclusive diagnosis. The disease gives no specific findings for the diagnosis. The active diagnosis to find characteristic features of the disease is comprehensively performed on examinations of disease history, general examinations, X-ray, endoscopy and biopsy. While, diagnosis excluding diseases showing similar symptoms and findings is also a main part of the diagnosis.

An introductory diagnosis is a hearing of disease history. The disease is defined as “a diffusive nonspecific inflammation mainly penetrates in mucous membrane and often forms erosion and ulcer”). Rectal lesion surely happens, thus differentiation of blood stool is indispensable. The exclusive diagnosis is mainly carried out for diseases causing bloody stool (Fig. 1).

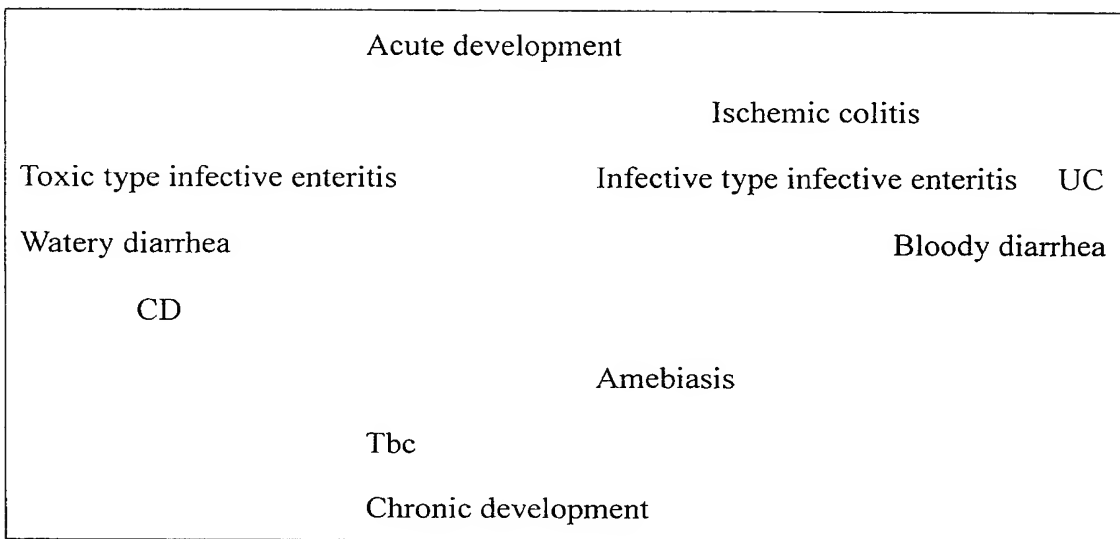


Fig. 1 Form of development of inflammatory colitis

Bacteriological and parasitological examinations play important roles in the exclusive diagnosis. Then, an endoscopic examination of large intestines will be performed for active diagnosis to determine the inflammatory site and its characteristic features. Biopsy during the endoscopic examination is also useful for the diagnosis¹⁾. An X-ray examination with intestinal infusion is useful to grasp the lesion and for the understanding and pathological differentiation of the lesion. The therapeutic approach will be chosen according to the degree of spread area of the lesion.

The diagnostic procedure and criteria in 1994 according to the Study Group (Muto group) of The Intractable Intestinal Disorders defined by the Ministry of Health and Welfare will be shown below²⁾.

Side memorandum**Mesalazine**

Salazopyrin[®] is decomposed into 5-aminosalicylic acid (5-ASA, general name mesalazine) and sulfapyridine (SP) by the action of intestinal bacteria and 5-ASA is an effective component and SP is a main cause of adverse reactions. Thus, some 5-ASA preparations without containing SP have been developed. 5-ASA is called mesalazine in Europe and masalamine in U.S.A. 5-ASA itself is mostly absorbed in the upper small intestine after oral administration and can not reach to the target organs of ileum and colon, thus DDS formulations to reach the target organs have been developed. Pentasa[®], 5-ASA coated with ethylcellulose film for slow release, is supplied for clinical trial under the designation of an orphan drug by The Ministry of Health and Welfare for the treatment of rare diseases. The drug is expected effective not only for the treatment of inflammatory colon disease because of its pharmaceutical design but also for ileal Crohn's disease.

2. Procedure of diagnosis

Patients with chronic mucous melena or hematochezia and suspected of the disease shall be listened of histories of radiotherapy, administration of antibiotics and/or traveling overseas, and performed of bacteriological and parasitological examinations to exclude infectious enteritis. Then, endoscopic examinations of rectum and sigmoid colon are carried out to confirm the characteristic intestinal lesion of the disease. During the examinations, biopsy is performed. The definite diagnosis will be generally made by carrying out these examinations in most cases, however, contrast enema and colon endoscopy examinations are performed if necessary to examine the aspects and degree of intestinal lesion and diseased area together with exclusion of the other diseases.

3. Diagnostic criteria

In addition to the below mentioned symptoms of 1), symptoms satisfying 3) and one item in

2), excluding below mentioned diseases will make definite diagnosis.

1) Clinical symptoms · · · Sustained or repetitive mucous melena or hematochezia, or its history.

2) Endoscopic examination, contrast enema

· Endoscopic examination: i) Mucous membrane is diffusively infiltrated, without distinct vascular pattern exhibiting coarse or fine granular features. In addition, the lesion is fragile and easily accompanies bleeding (contact bleeding) or adhesion of sanguinopurulent secretion, ii) multiple erosion, ulcer or pseudopolypoidosis.

· Contrast enema: i) coarse or fine granular erosive degeneration of mucous membrane surface, ii) multiple erosion, ulcer, iii) pseudopolypoidosis are observed Furthermore, disappearance of haustrum can be observed.

3) Biopsy histological examination · · · Diffusive inflammatory cell infiltration can be observed in mucosal tunica propria, simultaneously decrease or disappearance of goblet cells, erosion, crypt abscess and abnormal gland arrangement can be observed.

4) Exclusive diagnosis · · · Patients showing gross and histological characteristic features of the disease by resection or autopsy despite of insufficient or unable examination of 3) can be definitely diagnosed if the below mentioned diseases can be excluded.

Diseases to be excluded include infectious enteritis such as bacterial dysentery, amoebic dysentery, schistosomiasis japonica, colonic tuberculosis and *Campyrobacter* enteritis and radiation enteritis, ischemic enteritis, drug induced enteritis, Crohn's disease, intestinal Bechçet and lymphoid proliferative disease.

■ Medical treatment

Recently, new approaches for the treatment of inflammatory intestinal diseases such as removal of leukocytes and lymphocytes, anti-CD4 antibody and anti-TNF- α antibody are now under the courses of clinical development trial and further development in the therapeutic

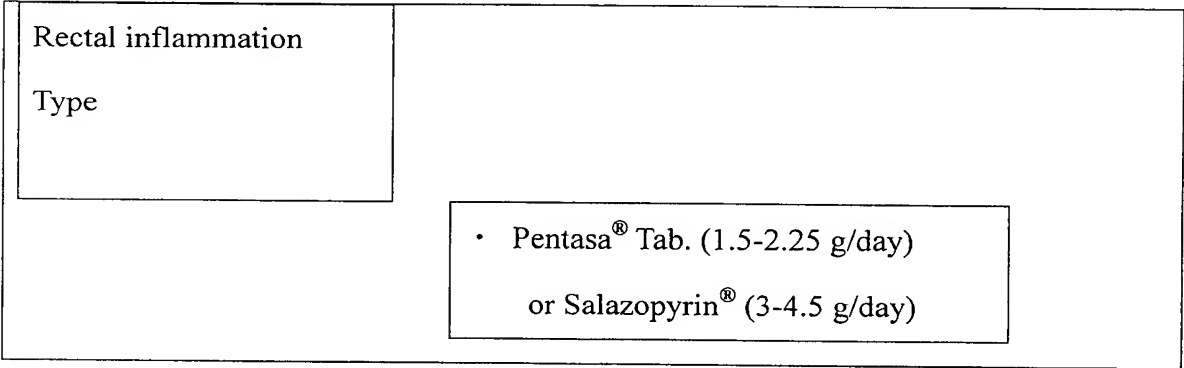
method is expected. Drugs mainly applicable in clinical practices at present are still limited to SASP (Salazopyrin®) and adrenocortical steroid hormones (SH). Method for administration of these drugs shown in a proposed revision of the therapeutic guide line in the Study Group in 1995 is introduced and the present statuses of an applicable drug, mesalazine since last spring, and immunosuppressants for intractable diseases will be described.

1. A proposed revision of therapeutic guideline³⁾

1) Principle in therapy Patients under severe or moderate conditions accompanying systemic disturbances must be admitted and treated for the symptoms such as dehydration, abnormal electrolytes (particularly hypokalemia), anemia, hypoproteinemia and nutritional disturbance. Patients under fulminant type symptoms show poor prognoses and require active therapy in cooperation of internal and surgical departments to determine in a short period whether the patients require operation or not.

2) Drug therapy The drug therapy is performed according to the severity of disease by selection of the type of drug and method of its administration. After remission, a maintenance therapy for prevention of recurrence shall be given.

Patients set up with acute aggravation or recurrence during the therapeutic course often accompany with ineffective outcome of the similar therapy used in the preceding active stage and often show worse condition, and a new therapy must be considered referring these points. Patients with severe or intractable conditions are recommended to discuss with a medical specialist. A flow chart classified by the severity is shown in Fig. 2.



• Rinderon[®] suppository (1-2 mg/day)
or Salazopyrin[®] suppository
(1-2 g/day)

coadministration is allowable

Mild or moderate disease

Pan-colitis type

Left colitis type

----- • Pentasa[®] Tab. (1.5-2.25 g/day)

or Salazopyrin[®] (3-4.5 g/day)

• prednisolone enema (20-40 mg/day)

coadministration is allowable

Improvement within 2 weeks → Continuation → Remission →

Discontinuation of prednisolone enema

Administration of Pentasa[®] tab. or Salazopyrin[®] for 2 weeks or
longer, thereafter gradual diminution

→

Pentasa[®] tab. (1.5 g/day)
or Salazopyrin[®] (2 g/day)
chronic administration

— → effective

--- → Not effective

Additional oral administration of prednisolone (30-40 mg/day) → Continuation →

Remission →

Oral administration of prednisolone (decrease to 20 mg for 2 weeks, thereafter gradual decrease at about 5 mg for every 2 weeks)

Gradual decrease and discontinuation of oral administration of prednisolone →



Discontinuation of administration of immunosuppressant

Prednisolone with gradual decrease to 30 mg and 20 mg every 2 weeks



Difficult from release and recurrence with decreased administration



Addition of azathioprine or 6MP (50-100 mg/day, 1.5-2.0 mg/kg)

Prednisolone oral administration with gradual decrease and discontinuation



Discontinuation of immune suppressant

Insufficient effect or re-aggravation, recurrence

Decrease of prednisolone up to 40 mg



Severe case

- Systemic management
- Oral or drip i.v. administration of prednisolone (40-80 mg/day, 1.5 mg/kg)
or ACTH drip i.v. or i.m. injection (40-50 unit/day)
- Pentasa® tab. (1.5-2.25 g/day)
or Salazopyrin® (3-4.5 g/day)
- Prednisolone enema (discontinuation in case of increased defecation)
- Co-administration of a wide spectrum antibiotic
(for a short period in case of fever or increase of leukocytes)

↓

↑

Fulminant case

- Active intravenous administration therapy*1
or prednisolone intraarterial administration therapy*2
- Intravenous nutritional support

Short period

↓

Toxic megacolon disease — Operation

*1: Active intravenous therapy

- 1) No oral intake is allowed.
- 2) Administration of a water soluble prednisolone 40-80 mg (1-1.5 mg/kg for adult is made as a rough standard, Divided in four administrations). Further, drip infusion or i.m. administration of ACTH 40-50 unit/day may be added.
- 3) Wide spectrum antibiotic
- 4) Infusion, supply of electrolytes particularly potassium, transvenous nutritional supply, plasma protein preparation, blood infusion.

*2: Arterial injection therapy of prednisolone

After selective mesenteric arteriography, 10-20 mg of a water soluble prednisolone is additionally intra-arterially through a catheter in superior and inferior mesenteric arteries. Generally, the effect may be observed within three days in an effective case. If slightly effective, additional intra-arterial administration may be performed.

From Tetsuichiro Muto: A study group of specific diseases, intractable inflammatory bowel disturbances, prepared from a study report in 1994.

Fig. 2 Guideline for treatment of ulcerative colitis (Draft for revision)

2. Clinical significance of mesalazine

1) Clinical results of Pentasa[®] Summary of domestic clinical trial results of administration of 750-2,250 mg of Pentasa[®] (see side memorandum) as 5-ASA to slight and moderate active stage ulcerative colitis showed improved rate of 70.3 % (78/111)⁴⁻⁶⁾. In addition, a remission maintenance rate by Kaplan-Meier method in ulcerative colitis in remission stage was 76.7% and 73.0% after six and 12 months, respectively⁷⁾.

2) Safety of oral 5-ASA preparations Information on the safety of oral 5-ASA preparations have been increasing by the use in abroad, however, its clinical experiences are fewer than those of SASP which has been clinically used for nearly 50 years. A domestic double blind comparative trial of SASP (3 g/day) and Pentasa[®] (1.5 g/day) was performed and a significant difference in the safety between the two pharmaceutical preparations was observed and the safety of Pentasa[®] was confirmed⁵⁾.

The incidence of adverse reactions in the double blind comparative trial was 12% (6/52) for Pentasa[®] and 28% (16/57) for SASP (Table 1). The incidence of adverse reactions in the multi-institution double blind comparative trial of Mesasal[®] and SASP at the same doses in

the abroad was 14% (16/115) for Mesasal[®] and 24% (25/105) for SASP[®], and superior safety of oral 5-ASA preparation than that of SASP was confirmed.

Table 1 Adverse reactions of Pentasa[®] and SASP

Adverse reaction	Pentasa [®]	SASP
Incidence	12% (6/52)	28% (16/57)
Rash・eruption	1	5
Fever		1
(Feeling of)Itching		1
Mucous stool	1	
Abdominal pain	1	1
Anorexia	1	1
Gastric discomfort	1	
Diarrhea	1	1
Stomatitis		1
Nausea	1	4
Heart burn		1
Fasting pain		1
Abnormal GOT, GPT	3	2
Headache	1	4
Swelling of lymph node		1
Hyperamylasemia		1
(Feeling of) weariness		1
Malaise		1
Poor complexion		1

All domestic clinical trials of Pentasa® experienced adverse reactions at a rate of 10.6% (22/208) including digestive tract symptoms, abnormal liver function tests and dermatological symptoms without severe adverse reaction and all symptoms disappeared by the discontinuation of administration. Administration of Pentasa® to SASP intolerable 20 patients showed administration tolerable in 90% (18/20) without adverse reaction indicating usefulness of SASP for intolerable patients⁶⁾.

However, some adverse reactions occur due to 5-ASA though the incidence is lower than those of SASP. Particularly, 5-ASA has a salicylic acid structure and may exhibit similar adverse reactions in patients who show hypersensitive symptoms to salicylic acid or the like drugs and its careful administration is required. One patient showed rash, generalized fatigability and fever similar to SASP administration in the first administration of 5-ASA exhibiting a probable development of adverse reactions due to 5-ASA in the administration of SASP and some patients might not be administered 5-ASA.

Furthermore, salicylic acid drugs may cause salicylic acid intoxication depending on the blood level of active metabolites of salicylic acid. However, 5-ASA is different from aspirin and is metabolized to N-acetylamino salicylic acid having no pharmacological activity and develops no symptom of intoxication.

3) Positioning of 5-ASA preparations····· The aim of medical treatment of inflammatory bowel disease (IBD) is an early introduction of remission and its long term maintenance for the prevention of recurrence to improve quality of life (QOL). The required therapeutic drugs to come close to the aim shall not be only the efficacy but also consideration on the safety for its long term administration. The positioning of 5-ASA preparation under these present statuses is an indication to patients unable to indicate SASP due to its adverse reactions and an ileal lesion of Crohn's disease in addition to diseases indicated with SASP at present expanding indications to wide range of diseases. The 5-ASA preparation is expected to be

indicated to wider range of diseases than those of SASP as a first choice drug for the treatment not only because of their safety and efficacy but also for the introduction of remission and prevention of recurrence instead of SASP. Particularly 5-ASA will be a good news for patients with diseases exhibiting adverse reactions to SASP and difficult to reduce doses of or release from steroidal drugs.

3. Immunosuppressants in intractable diseases

Efficacy of AZP and 6-MP was already reported in Europe. No cumulative results have been reported in Japan and a report of The Study Group in the Health and Welfare Ministry (Muto group) summarized and investigated 77 cases with questionnaires on application of immunosuppressants in 1992⁹⁾.

1) Adaptive diseases Both drugs have been used for the introduction and maintenance of remission from intractable diseases, hard to gradual decrease of or release from SH agents even under remission. The Muto group reported administrations of AZP and 6-MP to 48 and 29 cases, and for the introduction of remission and its maintenance in 38 (80%) and 18 (62%), respectively. Others were used from the start for the maintenance of remission. The adaptive diseases in Japan are shown in Table 2 revealing administration with a tendency mainly for introduction of remission and its maintenance from the start of administration for mild persistent inflammation or frequent recurrences, for maintenance of remission and others are similar with those in Europe. The administered cases occupied onset of the disease within five years in two third of patients including total or left colitis type and most of them were under severe or moderate conditions.

Table 2 Adaptive cases of immunosuppressants to ulcerative colitis (UC)

	AZP	6-MP	Total
Aiming for introduction of remission and its maintenance			
Intractable UC	18(45)*	6(33)	24(41)
Resistant to SH drug SASP	17(41)*	2(11)	19(32)
Persistent slight inflammation, frequent recurrences	5(12)	10(56)	15(25)
Others			
Aiming for remission and its maintenance	1(2)	0(0)	1(2)
Gradual decrease of or release from SH drugs	9(90)	4(40)	13(65)
Expectation of remission maintenance	1(10)	6(60)	7(35)

*: Some gave answers to both group

No. of cases (%)

2) Dosage and effect SH drugs and SASP are generally administered in combination and few in single dose. Both drugs are generally orally administered at a dose of 50-100 mg/day for introduction of remission or maintenance of remission in Europe. AZP is given at a similar dose and 6-MP is often administered at a dose of 30-50 mg/day in Japan. A large amount of dose is liable to cause adverse reactions such as leucopenia and care should be taken. A gout treatment agent, allopurinol (Zyloric[®]) is a xanthine oxidase inhibitor and elevates 6-MP level and its dose should be reduced at least to 1/2 in case of an unavoidable co-administration.

The drug is reported effective in 50-60% of intractable diseases in Europe. The results of The Study Group (Table 3) also showed 70% and 83% efficacy for AZP and 6-MP as an introduction of remission, and 46% and 88% in maintenance therapy, respectively. Particularly the results of 6-MP were superior than those in Europe. Both drugs require three months administration in average till the appearance of effect and this delay must be considered.

Table 3 Clinical effects of immunosuppressants to intractable UC

	AZP	6-MP	Total
Aiming for introduction of remission			
Introduction of remission possible	16(42)	11(61)	27(48)
Improved	11(28)	4(22)	15(27)
Not changed	4(11)	3(17)	7(13)
Aggravated	3(8)	0(0)	3(5)
Not determinable	4(11)	0(0)	4(7)
Aiming for remission and its maintenance			
Remission and maintenance possible	12(46)	21(88)	33(66)
Recurrence	10(39)	3(12)	13(30)
Others	4(15)	0(0)	4(9)

No. of cases (%)

3) Adverse reactions Administrations of these two drugs may accompany malignant neoplasm, particularly malignant lymphoma and birth defect and their use was reluctant in some opinions, however, no such risk has been confirmed in studies of a number of UC cases. Adverse reactions include leucopenia, bone marrow suppression, pancreatitis, infectious disease, alopecia and etc., however complication rate is low at ordinary doses and about 5% at most.

■ Conclusion

Diagnosis and medical treatment of ulcerative colitis (UC) considered as standard procedures at present are mainly introduced. No remarkable change is presumed in future in the diagnosis as far as the unknown cause remains, however, a dramatic development of therapeutic procedure is expected for the results of development under studies at present.